

Włodzimierz Kuran

Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) w leczeniu choroby Parkinsona

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

W pracy autor omawia podstawy i przesłanki patobiochemiczne stosowania 2 inhibitorów COMT: entakaponu i tolkaponu w leczeniu choroby Parkinsona. Omówiono również efekty kliniczne leczenia tymi dwoma preparatami pacjentów z chorobą Parkinsona. Niestety wskutek stwierdzonej ostatnio hepatotoksyczności, tolkapon został w listopadzie 1998 roku wykreślony z rejestru leków.

Summary

This paper presents essential patobiochemical objectives and clinical problems and results concerning the treatment of parkinsonian patients with two COMT inhibitors: entacapone and tolcapone. In November 1998, due to increased hepatotoxicity, tolcapone was withdrawn from the market.

Przed 30 laty w 1968 roku Cotzias i wsp. udowodnili kliniczną skuteczność wysokich, doustnych dawek L-dopy (3,4-dwuhydroksy-L-fenylalaniny) w leczeniu parkinsonizmu. Od tej pory lewodopa stała się i nadal jest podstawowym i najbardziej skutecznym lekiem w tym schorzeniu. Jednak już wkrótce okazało się, że długofalowe podawanie lewodopy, oprócz zmniejszania się objawów zespołu parkinsonowskiego (ZP) w pierwszych latach trwania kuracji, w latach następnych powoduje wystąpienie późnych objawów niepożądanych, a skuteczność leku stopniowo maleje. Te objawy niepożądane to: zmienne zaburzenia dobowej sprawności ruchowej czyli fluktuacje ruchowe, ruchy mimowolne o różnym charakterze i nasileniu (dyskinezy), zaburzenia psychiczne i postępujący (tylko u części chorych) zespół otępienny. Dokładne patomechanizmy tych zjawisk nie są jeszcze poznane, ogólnie uważa się jednak, że największy wpływ ma tu stały postęp choroby i nadal toczący się zasadniczy proces patologiczny niszczący dopaminergiczne systemy neuronalne (głównie nigrostriatalny), co powoduje presynaptyczne zmiany i stopniowe obniżanie możliwości sprawnej regulacji syntezy, gromadzenia i uwalniania dopaminy. Drugim niekorzystnym czynnikiem są różnego rodzaju dysfunkcje i dysregulacje postsynaptycznych dopaminergicznych receptorów prądkowia. Wieloletnia podaż egzogennej lewodopy może niekorzystnie wpływać na oba te procesy. Tworzenie się potencjalnie toksycznych metabolitów dopaminy i zwiększanie stresu oksydacyjnego (co nie zostało do końca udowodnione) może nasilać

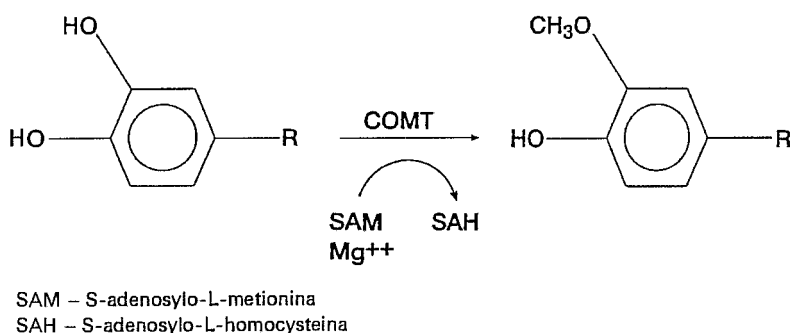
zmiany presynaptyczne, a niefizjologiczne oscylacje i wahania poziomu dopaminy oraz zmienna dostępność neuroprzekaźnika w szparze synaptycznej powodują receptorowe zaburzenia postsynaptyczne.

Z tego też powodu od wielu lat próbuje się modyfikować działanie lewodopy i dopaminy poprzez wpływanie na układy enzymatyczne uczestniczące zarówno w syntezie, jak i rozkładzie tych związków.

Dopamina (DA) jeden z głównych neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym powstaje z aminokwasu tyrozyny. Tyrozyna jest metabolizowana przez hydroksylazę tyrozyny (TH) do 3,4-dwuhydroksy-L-feniloalaniny (L-dopy), a następnie dzięki dekarboksylazie aminokwasów L-aromatycznych (DDC) powstaje DA, która z kolei jest rozkładana przez dwa enzymy: monoaminooksydazę typu B (MAO-B) i metylotransferazę katecholową (COMT).

Celem tej pracy jest omówienie roli COMT i inhibitorów COMT w chorobie Parkinsona.

COMT (EC 2.1.1.6) została odkryta przez Axelroda w 1957 roku. Enzym ten katalizuje w obecności magnezu (Mg^{++}) transfer grupy metylowej z S-adenosylo-L-metioniny do jednej z grup hydroksylowych różnych katecholowych substratów (ryc. 1).



Ryc. 1. Metylacja substratu katecholowego przez COMT

Jest ona jednym z głównych enzymów odpowiedzialnych za metabolizm lewodopy, dopaminy, noradrenaliny, adrenaliny i wielu innych związków. COMT występuje w różnych tkankach wszystkich ssaków, m.in. w mózgu, jelitach, nerkach, wątrobie. W mózgu COMT znajduje się zarówno w neuronach, jak i komórkach gleju (13). COMT występuje w organizmie w 2 różnych formach: rozpuszczalnej (S-COMT) i związanej z błoną komórkową (MB-COMT).

Obie formy enzymu są kodowane przez jeden gen. Ludzka S-COMT składa się z 221 aminokwasów, a forma MB-COMT ma o 50 aminokwasów więcej. Właśnie forma MB jest odpowiedzialna za metylację katecholamin (9).

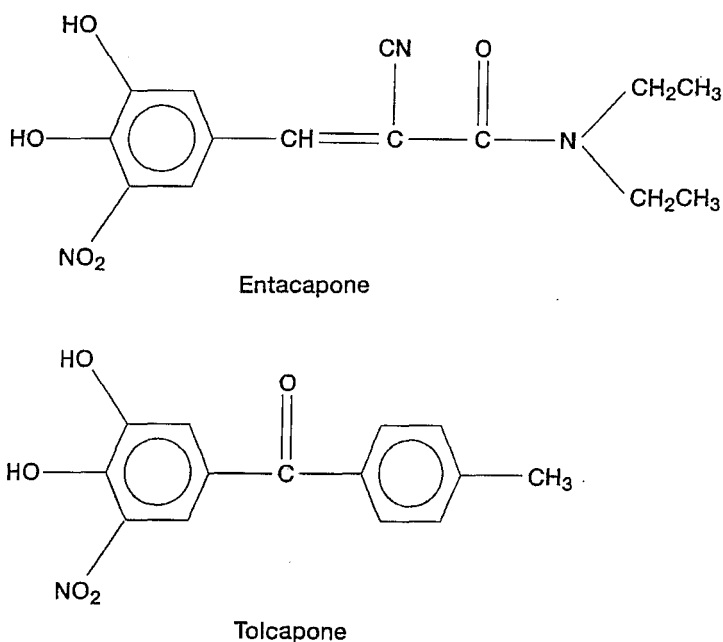
Zasadnicze przesłanki teoretyczne do stosowania inhibitorów COMT w parkinsonizmie są następujące: ważną drogą metaboliczną L-dopy jest jej przemiana na obwodzie przy pomocy COMT w 3-O-metyldopę (3-OMD), związek nieaktywny i być może nawet szkodliwy w chorobie Parkinsona. Przy stosowaniu

inhibitorów DDC (benserazyd, karbidopa), a więc związków które są obecnie rutynowo stosowane razem z lewodopą (preparaty: Madopar, Nakom, Poldomet, Sinemet), ten metylowy tor metaboliczny jest jeszcze bardziej zaznaczony, a więc większa ilość lewodopy jest metylowana na obwodzie, stąd mniejsza ilość lewodopy dociera do mózgu. Zwiększona ilość 3-OMD może obniżać efektywność działania lewodopy zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u chorych z chorobą Parkinsona (21).

Tak więc inhibitory COMT hamując metylację lewodopy na obwodzie (np. w jelitach) zwiększają ilość lewodopy mogącej przekraczać barierę krew-mózg (BBB), a więc zwiększają ilość dopaminy w mózgu. Jednocześnie zmniejszona dzięki działaniu inhibitora COMT ilość 3-OMD ułatwia wchłanianie i penetrację lewodopy do mózgu, gdyż oba te związki wzajemnie konkurują w przekraczaniu BBB. Tak więc inhibitory COMT są bardzo użyteczne na obwodzie. Ale ponieważ niektóre inhibitory przekraczają BBB, działają one również w ośrodkowym układzie nerwowym, hamując mózgową COMT, która rozkłada dopaminę i zwiększając w ten sposób aktywność dopaminergiczną prądkowia.

Pierwsza generacja inhibitorów COMT (np. tropolon, butylogallat, pirogallol) były to związki nieselektywne, mało aktywne i w większości toksyczne i dlatego nie mogły być stosowane w klinice. Dopiero kolejna generacja z lat 80. okazała się klinicznie użyteczna. Obecnie w praktyce stosuje się dwa selektywne, odwracalne inhibitory COMT: entakapon i tolkapon.

Entakapon (ryc. 2) jest obwodowo działającym, selektywnym inhibitorem COMT i nie przekracza BBB (choć niektóre badania doświadczalne wskazują,



Ryc. 2. Struktura chemiczna entakaponu i tolkaponu

że przy bardzo wysokich dawkach – 30 mg/kg – może również hamować mózgową COMT u szczurów – 5).

Podawany łącznie z lewodopą entakapon znacząco zwiększa AUC (pole pod krzywą) lewodopy (nawet o 33%), przedłuża okres półtrwania eliminacji z ustroju, opóźnia spadek poziomu lewodopy w surowicy krwi nie wpływając na szczytowy poziom lewodopy w surowicy (20, 22). Z kolei stwierdzono, że entakapon podany zdrowym ochotnikom razem z lewodopą/karbidopą zmniejszał AUC zarówno 3-OMD, jak i kwasu homowanilinowego (HVA) (1). W badaniach PET entakapon zwiększał dostępność (^{18}F)-6-fluorodopy w mózgu, co jest teoretycznym uzasadnieniem oczekiwanej poprawy w leczeniu zespołu parkinsonowskiego łącznym podawaniem lewodopy i inhibitora COMT (28). Dostępność fluorodopy była lepsza u chorych z niezbyt nasilonym ZP w porównaniu z bardziej zaawansowanym stadium choroby (26). Próby kliniczne w chorobie Parkinsona przyniosły dość obiecujące wyniki. W krótkiej, tygodniowej próbie leczenia 9 pacjentów 600–800 mg entakaponu dziennie (chorzy otrzymywali 200 mg entakaponu przy każdej dawce lewodopy/benserazydu) stwierdzano poprawę kliniczną o ok. 16%. Poprawiły się również wartości farmakokinetyczne lewodopy – AUC wzrosło o 38–40%, przy niezmnieszonej T_{max} i C_{max} . Natomiast zmniejszyło się AUC 3-OMD i HVA odpowiednio o 44% i o 26% (12).

W innej próbie klinicznej przeprowadzonej również metodą otwartą, po 8 tygodniach podawania entakaponu w dawce 600–1200 mg/dziennie chorym z fluktuacjami ruchowymi stwierdzono, że dzienną dawkę lewodopy można było obniżyć średnio o ok. 27%. Jednocześnie liczba godzin w fazie „on” wzrosła do 77%, ale po odstawieniu entakaponu spadła do 44%. Poziom 3-OMD w surowicy krwi zmniejszył się o 60% (22).

Podobne wyniki uzyskano w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepią (19, 27). Entakapon może być podawany jednocześnie z selegiliną chorym biorącym już lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy (18). Działamy wówczas jednocześnie na trzy enzymy biorące udział w metabolizmie lewodopy i dopaminy: na obwodzie na dekarboksylazę aminokwasów L-aromatycznych (inhibitor dekarboksylazy) i na COMT (entakapon), a ośrodkowo na MAO-B (selegilina). Chorzy znoszą to dość dobrze, wzrasta tylko nasilenie dyskinez, czemu można zaradzić obniżając dawkę lewodopy (18).

Tolkapon (3,4-dihydroxy-4-methyl-5-nitrobenzofenon) (ryc. 2) jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem COMT działającym zarówno obwodowo, jak i centralnie. Badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały inhibicję COMT zarówno w mózgu, jak i w tkankach obwodowych, takich jak jelita czy wątroba. Tolkapon podany zdrowym ochotnikom w dawce ≥ 200 mg szybko hamuje aktywność COMT w erytrocytach. Dwie godziny po podaniu występuje maksymalna ok. 80–97% inhibicja, która stopniowo, w ciągu 15–23,5 godz. ustępuje, wracając do wartości wyjściowych (6).

Przeprowadzono szereg badań wpływu tolkaponu na farmakokinetykę lewodopy. Tolkapon w dawce 30 mg/kg zwiększał stężenie lewodopy w praż-

kowiu szczurów o 51%, a dopaminy o 117% i zmniejszyła poziom HVA o 74% w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała tylko lewodopę (4).

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały znaczący wzrost AUC oraz okres półtrwania eliminacji lewodopy, a jednocześnie obniżyła się wartość AUC 3-OMD (7). Podanie tolkaponu ludziom w starszym wieku dało podobne wyniki (8). W grupie chorych z parkinsonizmem 200 lub 400 mg tolkaponu zwiększało AUC lewodopy od 32 do 81%, niezależnie od tego czy inhibitorem dekarboksylazy był benserazyd czy karbidopa (17, 24). Czas półtrwania lewodopy wydłużał się o 32–78%, lecz C_{max} i T_{max} pozostawały bez większych zmian (17, 24). Również stężenie lewodopy i dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 6 chorych z parkinsonizmem po 8 tygodniach podawania tolkaponu w dawce 3×200 mg/dziennie + lewodopa/karbidopa wzrosło znacząco odpowiednio o 88% i 92% w porównaniu z podawaniem samej lewodopy/karbidopy. Jednocześnie bardzo wyraźnie obniżał się w płynie m-rdz. poziom 3-OMD, a poziom DOPAC i HVA wzrósł (29).

Stwierdzono też, że tolkapon daje podobne zmiany farmakokinetyczne niezależnie od rodzaju preparatu lewodopy/benserazydu (Madopar), tzn. niezależnie od tego czy jest to preparat standardowy czy o przedłużonym działaniu (HBS) (11). Porównanie profili farmakokinetycznych entakaponu i tolkaponu wypada na korzyść tolkaponu (10).

W tej sytuacji istniały wszelkie przesłanki teoretyczne, aby wypróbować efektywność tolkaponu jako leku dodanego do lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona. W jednej z pierwszych prac Roberts (24) podając tolkapon 10 chorym z parkinsonizmem i z fluktuacjami ruchowymi stwierdził poprawę działania lewodopy o ok. 67%. W innej pracy dodanie tolkaponu do lewodopy/benserazydu u 10 chorych z parkinsonizmem i z fluktuacjami ruchowymi wydłużyło średnio czas trwania fazy „on” w porównaniu z placebo o 62 min. (dawka tolkaponu = 200 mg) lub o 72 min. (dawka tolkaponu = 400 mg). Wyższa dawka tolkaponu nasilała również dyskinezy (17).

W roku 1997 ukazały się wyniki dużych, wieloośrodkowych prób klinicznych, randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo. Kurth i wsp. (15) badając 151 chorych z fluktuacjami ruchowymi stwierdzili, że dodanie tolkaponu w dawce 200 lub 400 mg 3 x dziennie do lewodopy/karbidopy pozwala w porównaniu z placebo osiągnąć redukcję czasu „off” o ok. 40%, a wydłużyć czas „on” o ok. 25%. Jednocześnie można zmniejszyć zarówno całkowitą dawkę lewodopy, jak i ilość podawanych dawek. Dawka 200 mg tolkaponu podawana trzy razy dziennie wydaje się być optymalną dawką terapeutyczną. Objawy niepożądane związane były głównie z dopaminergicznym działaniem leków i mogą ustępować przy zmniejszeniu dawki lewodopy (15).

W innej pracy stosowano tolkapon w dawce 100 lub 200 mg $3 \times$ dziennie u 202 chorych z chorobą Parkinsona i z fluktuacjami ruchowymi otrzymujących lewodopę/karbidopę. Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono istotne różnice w porównaniu z grupą placebo: zmniejszono dawkę dobową i liczbę dawek lewodopy, skrócił się czas „off” o ok. 3,5 godziny, poprawiła się ogólna

sprawność ruchowa, zmniejszyły się objawy ZP (23). Spostrzeżenia te potwierdzają również inni autorzy (3). Tolkapon (100 lub 200 mg 3 × dz.) stosowano również u chorych z parkinsonizmem bez fluktuacji ruchowych. Wśród 298 pacjentów po 6 miesiącach leczenia stwierdzono znaczącą poprawę mierzoną skalą UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Obniżyła się również w porównaniu z grupą placebo średnia dobową dawką lewodopy (30).

Trudno ocenić wpływ tolkaponu na sprawność pamięciową. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach uzyskano rozbieżne wyniki. W jednej z prac stwierdzono, że tolkapon nie zapobiega deficytom pamięciowym w modelu zwierzęcym (16). W innej pracy, na innym modelu eksperymentalnym uzyskano dobre wyniki (14).

Najczęstsze objawy niepożądane, jakie występowały u chorych leczonych tolkaponem to: nasilenie dyskinez, anoreksja, nudności, mdłości, biegunka, zaburzenia snu. Większość z tych objawów miała niewielkie nasilenie, ustępowała lub zmniejszała się w trakcie dalszego podawania leku i/lub obniżania dawki lewodopy (15, 23, 30). Częstym niedopaminergicznym objawem niepożądanym była biegunka pojawiająca się po kilku tygodniach stosowania tolkaponu. W połowie przypadków biegunka ustępowała samoistnie, lecz u ok. 5–6% chorych musiano przerwać podawanie tolkaponu. Ostatnio ukazały się doniesienia o potencjalnym, niekorzystnym wpływie tolkaponu na czynność wątroby u niewielkiego odsetka chorych. W czasie przedrejestracyjnych prób klinicznych obejmujących ponad 1500 chorych stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) u 1,7% chorych przyjmujących tolkapon 3 × 100 mg/dz. i u 3,1% chorych otrzymujących lek 3 × 200 mg/dz. Zgłoszono też 6 przypadków prawdopodobnego zapalenia wątroby, a dwie osoby z tej grupy zmarły (2, 25). Z tego względu zalecana obecnie standardowa dawka leku to 3 × 100 mg/dz. oraz konieczność monitorowania czynności wątroby w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia tolkaponem. Jeśli wartość ALAT przekroczy trzykrotnie górną granicę normy, leczenie tolkaponem należy przerwać (25).

Reasumując: inhibitory COMT wydają się być cennym i skutecznym uzupełnieniem arsenału terapeutycznego w leczeniu choroby Parkinsona, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby, gdy fluktuacje ruchowe powstające w trakcie wieloletnich kuracji lewodopą (głównie faza „off”) niweczą efekty terapeutyczne i na wiele godzin w ciągu dnia unieruchamiają chorego. Inhibitory COMT wzmagają wyraźnie dopaminergiczne działanie lewodopy (obojętnie z którym inhibitorem dekarboksylazy), pozwalając na zmniejszenie dobowej dawki lewodopy i ogólną poprawę sprawności ruchowej, a w późniejszych stadiach choroby z fluktuacjami ruchowymi skracają czas „off” i wydłużają czas „on”, pozwalając również na zmniejszenie dobowej dawki lewodopy.

ADDENDUM: W związku z kolejnymi doniesieniami o hepatotoksyczności tolkaponu (Tasmar), firma Roche Polska w dniu 17.11.1998 zwróciła się do Komisji Rejestracji Leków o wykreślenie leku Tasmar z rejestru. Również Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Medycznych (EMEA) podjęła decyzję o zaprzestaniu sprzedaży Tasmaru w krajach Unii Europejskiej z dniem 17.11.1998 r.

Piśmiennictwo

1. Ahtila S., Kaakola S., Gordin A., Korpela K., Heinavaara S., Karlsson M., Wikberg T., Tuomainen P., Mannisto P.T.: Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers. *Clin. Neuropharmacol.*, 1995, 18, 1, 46–57.
2. Assal F., Spahr L., Hadengue A., Rubbici-Brandt L., Burkhard P. R.: Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998, 352, 958.
3. Baas H., Beiske A.G., Ghika J., Jackson M., Oertel W.H., Poewe W., Ransmayr G.: COMT inhibition with tolcapone reduces the „wearing off” phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 63, 4, 421–428.
4. Brannan T., Martinez-Tica J., Yahr M.D.: Catechol-O-methyl-transferase inhibition increases striatal L-dopa and dopamine: an in vivo study in rats. *Neurology* 1992, 42, 3, 683–685.
5. Brannan T., Prikhojan A., Yahr M.D.: Peripheral and central inhibitors of COMT: effect on liver and brain COMT activity and L-dopa metabolism. *J. Neural. Transm.* 1997, 104, 1, 77–87.
6. Dingemans J., Jorga K.M., Schmitt M., Gieschke R., Fotteler B., Zurcher G., Da Prada M., van Brummelen P.: Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 57, 508–517.
7. Dingemans J., Jorga K., Zurcher G., Schmitt M., Sedek G., DaPrada M., van Brummelen P.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single-dose levodopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995, 40, 253–262.
8. Dingemans J., Jorga K., Zurcher G., Fotteler B., Sedek G., Nielsen T., van Brummelen P.: Multiple-dose clinical pharmacology of the catechol-O-methyl-transferase inhibitor tolcapone in elderly subjects. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 1996, 50, 47–55.
9. Goldstein M., Lieberman A.: The role of the regulatory enzymes of catecholamine synthesis in Parkinson's disease. *Neurology* 1992, 42, suppl, 4, 8–12.
10. Jorga K., Fotteler B.: Clinical pharmacology of COMT-inhibitors: differences and similarities between entacapone and tolcapone. *Acta Neurol. Scand.* 1996, 94, suppl. 176, abstract 22.
11. Jorga K., Fotteler B., Schmitt M., Nielsen T., Zurcher G., Aitken J.: The effect of COMT inhibition by tolcapone on tolerability and pharmacokinetics of different levodopa/benserazide formulations. *Eur. Neurol.* 1997, 38, 59–67.
12. Kaakkola S., Teravainen H., Ahtila S., Rita H., Gordin A.: Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994, 44, 77–80.
13. Karhunen T., Tilgmann C., Julkunen I., Ulmanen I., Panula P.: Distribution of catechol-O-methyltransferase enzyme in rat tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 1994, 42, 1079–1090.
14. Khromova I., Rauhala P., Zolotov N., Mannisto P.T.: Tolcapone, a inhibitor of catechol-O-methyltransferase, counteracts memory deficits caused by bilateral cholinotoxin lesions of basal nuclei of Meynert. *NeuroReport* 1995, 6, 1219–1222.
15. Kurth M.C., Adler C.H., St. Hilaire M., Singer C., Waters C., LeWitt P., Chernik D.A., Dorflinger E.E., Yoo K.: Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirements in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997, 48, 81–87.
16. Liljequist R., Haapalinna A., Ahlander M., Li Y.H., Mannisto P.T.: Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone has minor influence on performance in experimental memory models in rat. *Behav. Brain Res.* 1997, 82, 2, 195–202.
17. Limousin P., Pollak P., Pfenner J.P., Tournier-Gervason C.L., Dubuis R., Perret J.E.: Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1995, 18, 3, 258–265.

18. Lyytinen J., Kaakkola S., Teravainen H., Kultalahti E.R., Gordin A.: Entacapone and selegiline as adjuncts to L-dopa in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disorders* 1997, 12, suppl. 1, 102 (abstract P 383).
19. Merello M., Lees A.J., Webster R., Bovingdon M., Gordin A.: Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57, 186–189.
20. Myllyla V.V., Sotaniemi K.A., Illi A., Suominen K., Keranen T.: Effects of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1993, 45, 419–423.
21. Nutt J.G., Woodward W.R., Ganchar S.T., Merrick D.: 3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1987, 21, 584–588.
22. Nutt J.G., Woodward W.R., Beckner R.M., Stone C.K., Berggren K., Carter J.H., Ganchar S.T., Hammerstad J.P., Gordin A.: Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994, 44, 5, 913–919.
23. Rajput A.H., Martin W., Saint-Hilaire M.H., Dorflinger E., Pedder S.: Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the „wearing-off” phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997, 49, 10, 1066–1071.
24. Roberts J.W., Cora-Locatelli G., Bravi D., Amantea M.A., Mouradian M.M., Chase T.N.: Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone prolongs levodopa/carbidopa actoin in parkinsonian patients. *Neurology* 1993, 43, 12, 2685–2688.
25. Roche Polska. Tolkapon (Tasmar) – uzupełniająca informacja o leku. Warszawa 1998.
26. Ruottinen H.M., Rinne J.O., Oikonen V.J., Bergman J.R., Haaparanta M.T., Solin O.H., Rinne U.K.: Striatal F-dopa uptake response induced by entacapone is related to parkinsonian disability. *Mov. Disorders* 1997, 12, suppl. 1. 122 (abstract P 461).
27. Ruottinen H.M., Rinne U.K.: Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J. Neur. Neurosurg. Psychiatry* 1996, 60, 36–40.
28. Sawle G.V., Burn D.J., Morrish P.K., Lammertsma A.A., Snow B.J., Luthra S., Osman S., Brooks D.J.: The effect of entacapone (OR-611) on brain (18-F)-6-L-fluorodopa metabolism: implications for levodopa therapy of Parkinson's disease. *Neurology* 1994, 44, 1292–1297.
29. Tohgi H., Abe T., Yamazaki K.: Effects of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in Parkinson's disease: correlations between concentrations of dopaminergic substances in the plasma and cerebrospinal fluid and clinical improvement. *Neurosci. Lett.* 1995, 192, 165–168.
30. Waters C.H., Kurth M., Bailey P., Shulman L.M., Le Witt P., Dorflinger E., Deptula D., Pedder S.: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology* 1997, 49, 9, 665–671.